肝病防治專輯（二）
PP.25~30,（1999）

中國醫藥研究叢刊
第二十期

B型肝炎、抗病毒藥物的開發及葉天士方之展望

※ 黃瑞齡[1]、謝明村[2]、張成國[3]、陳介甫[4]

一、簡介

肝炎，顧名思義就是肝臟發炎，致病原因有多種，大略可分爲因病毒、細菌或其他微生物感染，具有傳染性的肝炎，以及由藥物、酒精、化學物質、毒素等所形成，不具傳染性的肝炎兩大類。在我國又以病毒性肝炎最多，約佔全部肝炎的７５％。

病毒性肝炎是指病原體爲病毒所引起的肝炎。係由於肝臟受到病毒的侵入，而引起肝細胞發炎壞死的一種疾病。目前有A型肝炎又稱甲型肝炎，原稱傳染性肝炎，主要由口腔傳染；B型肝炎又稱乙型肝炎，原稱血清性肝炎，主要由血液傳染；C型肝炎又稱丙型肝炎亦即過去稱的非A非B型肝炎，原稱輸血後肝炎，主要由血液傳染；D型肝炎又稱丁型肝炎，必須是B型肝炎患者才會超感染，主要由注射或性交傳染；E型肝炎又稱戊型肝炎，原稱腸道非A非B型肝炎，主要由口腔傳染；G型肝炎又稱庚型肝炎，爲最新發現之新型病毒性肝炎，主要由輸血傳染。台灣目前以B型肝炎最多，其次A型肝炎，最近C型肝炎有漸增趨勢。另外如單純庖疹、德國麻疹、ＥＢ病毒、巨大細胞性病毒、腸道病毒等也可導致人體肝臟發炎，但其是以其他器官疾病爲主要病灶。

二、B型肝炎之感染、臨床表徵及治療

〔一〕病原體：

人類B型肝炎病毒（Hepatitis B Virus，簡稱ＨＢＶ），屬於肝去氧核醣核酸病毒科（Hepadnaviridae），是目前已知最小的ＤＮＡ病毒。它的基因組爲 3.2Kb 的部分雙股環狀ＤＮＡ，長股ＤＮＡ又稱負股ＤＮＡ〔L(-)〕，短股ＤＮＡ又稱正股ＤＮＡ〔S(+)〕。基因組被包在一個由 180 個病毒的核心抗原（HBcAg）所形成對稱之正 20 面體的 27nm 核心顆粒（core particle）中，核心顆粒內有ＤＮＡ聚合酵素（polymerase）。

※1.中國醫藥研究所副研究員
※2.中國醫藥學院教授
※3.衛生署中醫藥委員會主任委員
※4.中國醫藥研究所所長

核心顆粒外圍則由病毒的表面抗原（HBsAg）及宿主的脂質所組成的外套體（envelope）覆蓋，形成 42nm 具有感染性的鄧氏顆粒（Dane particle）。以免疫電子顯微鏡觀察 B 型肝炎病患的血清中，除了具有感染性的鄧氏顆粒外，尚有許多不具感染性的次病毒顆粒（subviral particle），包括直徑爲 22nm 的球型顆粒及直徑仍爲 22nm 但具不同長度的長柱型顆粒，這兩類顆粒只有病毒的外套體，顆粒內不含病毒核酸，故不具感染性。B 型肝炎病毒抗熱性極強，必須 100℃下 10 分鐘方可使病毒完全滅活。

〔二〕傳染途徑：

1. 垂直傳染—母親是 B 型肝炎之帶原者，在分娩時，病毒經由胎盤、臍帶或產道等傳給新生兒。
2. 水平傳染—經由皮膚、黏膜的傷口，接觸到帶有 B 型肝炎病毒的血液、唾液、精液和其他身體的分泌液，經由帶有 B 型肝炎病毒的針頭或消毒不完全的醫療器材所傳染，或輸血時不慎輸入帶有 B 型肝炎病毒的血液。

〔三〕臨床表現：

B 型肝炎病毒的潛伏期爲 6 週至 6 個月。大部分肝炎患者是沒症狀或輕度似感冒現象。但仍有病患病情嚴重，臨床表現分以下三類型：

1. 急性肝炎—可分爲急性黃疸型肝炎和急性無黃疸型肝炎。
   (1) 急性黃疸型肝炎：典型的急性黃疸型肝炎按病程可分爲前驅期、黃疸期、恢復期，整個病程 4－6 個月或可更長些。
   前驅期：約 2/3 起病緩慢，1/3 起病急，可有畏寒、發熱，體溫在 38℃左右，或高熱。3－5 天後熱退、全身乏力、厭油、噁心、嘔吐、腹脹、少數人出現血清病樣症狀如關節痛、蕁麻疹，主要由於抗原抗體免疫複合體沉積於組織引起的，歷時一週左右。
   黃疸期：尿色加深後，鞏膜出現黃染繼而皮膚出現黃染，歷時一週黃疸達高峰。隨黃疸之出現和加深、發熱，肝臟腫大，肝區有叩痛，部分患者脾臟腫大，此期約 2－6 週。
   恢復期：黃疸逐漸消退，脾臟腫大常比肝臟腫大恢復爲早，這期約需 2－4 個月，部分病人恢復後仍有肝區疼痛、乏力等症狀，但病情並未加重。
   (2) 急性無黃疸型肝炎：病情較急性黃疸型肝炎輕，佔全部肝炎病

例的 70－90%。多數起病緩慢，但仍有明確的發病日期，消化道症狀如黃疸型肝炎一樣。無黃疸型肝炎由於無黃疸，臨床如不注意，較易延誤病情，遷延不癒及反覆發作。

2. 慢性肝炎—又分爲慢性遷延性肝炎和慢性活動性肝炎。
   (1) 慢性遷延性肝炎：B 型肝炎病毒感染，病程超過半年以上，乏力、納呆、腹脹、肝痛、肝臟腫大，肝功能輕度損害，經治療後很快恢復正常。
   (2) 慢性活動性肝炎：B 型肝炎病毒感染，症狀和體徵持續一年以上，乏力、納呆、腹脹、肝痛等較明顯，還可以出現肝外多種臟器的損害，如多發性關節炎、慢性腎小球腎炎、慢性潰瘍性結腸炎、心肌炎、脈管炎、皮肌炎、肝臟腫大、脾臟腫大、面部黝黑，有肝掌及蜘蛛痣，肝功能不正常，相對比增高，凝血原時間延長，預後較差，容易發展成肝硬化、肝癌。
3. 猛暴性肝炎—起病急遽、來勢凶險、變化迅速，預後較差。其原因可能是由於侵入的 B 型肝炎病毒較多，或病毒毒力較強，許多是住院醫護人員被帶有 B 型肝炎病毒之針筒器械傷到，或因急性肝炎治療不當，誤服損害肝臟藥物，過度勞累，妊娠、暴怒等，致使肝細胞大量壞死，轉氨酵素大量釋放入血液，膽紅素代謝嚴重障礙，肝功能嚴重損害。

〔四〕治療方法：

治療原則是適當休息，合理營養，避免飲酒，過度疲勞、暴怒和使用損肝藥物。具體措施如下：

1. 急性病毒性肝炎多數病人 3－6 個月自癒，必要時臥床休息，並且加強支持療法，適當採取高蛋白、高糖、低脂肪飲食，給予足量的維生素以及必要時給於葡萄糖、氨基酸、血漿或全血。
2. 慢性病毒性肝炎病人，須作長期抗戰。
   (1) 抗病毒藥物：Ara-A、Ara-Amp、Ara-C、lamivudine、ribavirin、ganciclovir、zidovudine、ampligen、干擾素、干擾素誘導劑及抗病毒中醫藥。
   (2) 免疫促進劑：轉移因子、左旋咪唑、免疫核醣核酸、胸腺素、胸腺肽及具免疫促進之中醫藥。
   (3) 免疫抑制劑：目前常用藥物有腎上腺皮質激素、青霉氨、秋水仙鹼、硫唑嘌呤及具免疫抑制之中醫藥。
3. 猛暴性肝炎，須採用綜合療法。

(1) 新鮮血漿及白蛋白的輸注。
(2) 胰島素療法。
(3) 激素：多數學者對激素之應用持慎重態度。
(4) 幫助微循環藥物：肝素、丹參、東莨菪鹼、山莨菪鹼等。
(5) 肝昏迷之治療：使用降低血氨的藥物，如谷氨酸類、乙醯谷氨醯胺、精氨酸等。解除假神經介質的傳遞可應用 L－Dopa、支鏈氨基酸或 14－氨基酸可調整支鏈氨基酸與芳香氨基酸的失調。
(6) 肝生長因子（hepatocyte growth factor）的應用：可阻止肝臟進一步壞死，促進肝細胞再生的作用。
(7) 糾正水、電解質與酸鹼平衡之失調。
(8) 中醫中藥：如安宮牛黃丸、犀角地黃湯、生大黃粉等。

三、 抗病毒藥物之開發

至目前爲止，以開發之抗 B 型肝炎病毒藥物可依其作用部位分成五類：

〔一〕抑制 B 型 5 肝炎病毒基因的複製、轉錄、轉譯作用

抑制 B 型肝炎病毒基因複製的藥物有：干擾素、thymosin、lamivudine、ribavirin、ganciclovir、zidovudine、ampligen、phosphonoformate、HPA27、adenine arabinoside(Ara-A) 、 cytosine arabinoside(Ara-C) 2'3'-dedoxy-cytidine(ddC)、、2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine(SddC)及 2'-deoxyguanosine。此外，利用一段與 B 型肝炎病毒 R N A 的 poly(A)序列相互補之反股核酸序列(antisense oligonucleotide)，可有效的抑制病毒基因的轉錄作用，以及病毒之複製，從而有效的抑制病毒基因的轉譯作用，病毒蛋白無法製造。

〔二〕抑制 B 型肝炎病毒 D N A 聚合的活性

這類藥物主要爲去氧核酸類化合物的衍生物，包括 2'3'-dideoxy-cytidine(ddC)、2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine(SddC)及 2'-deoxyguanosine。

〔三〕抑制 B 型肝炎病毒之釋出

B 型肝炎病毒的表面抗原具醣化及未糖化兩類蛋白，二者有一定的比例，當其正常醣化作用受到干擾，病毒外套無法正常組合，B 型肝炎病毒顆粒之釋出受到抑制，這類藥物如：imino sugar N-butyldeoxynojirimycin(NBDNJ)、osthole。

〔四〕干擾素（interferon）

干擾素是一類很強之抗病毒細胞激素(cytokines)，會誘發細胞內一些基因的表現，直接抑制病毒在細胞內的複製作用。此外干擾素也會藉由促進T細胞的活性，增強免疫系統功能，以摧毀被病毒感染之細胞。

〔五〕有些天然活性成分其抑制之作用機制尚未清楚

實驗證明，部分中藥及民間藥，單方或複方具有抑制B型肝炎病毒之作用，有些活性成分尚未被單離出來，有些雖得到活性成分，但其抑制之作用機制未明者屬此。

四、　葉天士方之展望

清朝名醫葉天士，本名葉桂，字天士，號香岩，是一位耀古鑠今的江南名醫，流傳於後世之葉天士《臨症指南醫案》、《未刻本葉氏醫案》爲其臨症經驗的實錄和結晶，對於肝病臨症時，葉氏主張辨別肢體、肝用、區分投藥。所謂肝體，指肝之形體及所藏之陰血；肝用指肝之功能及肝陽、肝氣。有肝“體陰而用陽”、“體血而用氣”、“體柔而用剛”之說。故葉天士對於肝病之治則，採取肝體不及者宜柔之、養之、補之、益之；肝用太過者宜平之、清之、潛之、鎮之、抑之。中國醫藥學院董事長陳立夫先生，致力於中國醫藥之發揚光大，感佩葉氏“致病多奇中”，大力推崇葉氏治肝病奇方，特命名爲葉天士方，其組成是由：白芍、白朮、白扁豆、茯苓、黃耆、甘草各兩錢，紅棗二粒，生薑五片，水煎服。此方廣爲流傳以後，治癒許多肝病患者，其抗B型肝炎病毒之作用，最近本所與中國醫藥學院合作，經由現代細胞生物學方法，體外培養會持續產生B型肝炎病毒之人類肝癌細胞株，給予葉天士方之水煎劑，實驗結果顯示葉天士方對於B型肝炎病毒表面抗原的產生有抑制作用，此抑制作用隨著濃度的增加而增加。但是由於B型肝炎患者的治療，患者肝臟發炎程度、肝細胞內病毒複製多寡、個體免疫強弱以及肝功能指數都是用藥之考量因素，當病毒複製繁盛，免疫尚未啓動，肝功能指數正常時，宜使用抗病毒方藥但是當個體免疫過強，肝功能指數不正常，肝細胞大量壞死時，宜保肝方藥，此及葉天士方特色，重在辨明體質，因人制宜，順乎時令，區分肝體肝用，依藥物氣味立法處方之精髓。

參考資料

1. 陳景德醫師編著　肝膽疾病學　嘉洲出版社（1984）
2. 王惠中大夫編著　肝膽病中醫良方　江淮文化事業出版社（1984）

3. 中西醫結合治療肝炎肝硬化　啓業書局印行（1985）
4. 肝炎與肝硬化複水證治輯要　啓業書局印行（1987）
5. 庄昌桂編　肝臟疾病的食療與藥療　文匯出版社（1990）
6. 韓經寰、李鳳閣著　中西醫結合治療肝病的研究　啓業書局印行（1991）
7. 吳火旺著　中醫Ｂ型肝炎病毒性肝炎　藝軒圖書出版社印行（1991）
8. 黃瑞齡　中草藥抗Ｂ型病毒性肝炎及抗腫瘤作用之研究　陽明大學微生物暨免疫學研究所博士論文（1996）
9. 潘華信編著　未刻本葉天士發微　上海中醫學院出版社（1992）
10. 葉天士著　葉天士手集秘方　香港中國醫學出版社（1957）
11. 林功錚　一代名醫葉天士　中華醫史雜誌　第十四卷　第二期 82－85（1984）
12. 劉志龍、陳大舜　葉天士治肝特色淺探　湖南中醫學院學報　第十卷第三期 126－127（1990）